

学校编码: 10384
学号: 24520111153303

分类号
密级: UDC.

廈門大學

碩 士 学 位 论 文

IL-1 β 参与 HIV-1 Tat 诱导的 EAAT-2 表达 下调

IL-1 β correlates with HIV-1 Tat-induced EAAT-2
expression decrease

指导教师姓名: 邢惠琴

专 业 名 称: 药理学

论文提交日期: 2014 年 4 月

论文答辩时间: 2014 年 5 月

学位授予时间: 2014 年 月

答辩委员会主席: _____

评阅人: _____

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(邢惠琴)课题(组)的研究成果,获得(国家自然科学基金 81271895, 福建省自然科学基金 2013J01358)课题(组)经费或实验室的资助,在(福建省神经退行性疾病及衰老研究重点实验室)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文,并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版),允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索,将学位论文的标题和摘要汇编出版,采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于:

(☒) 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文,
于 2 0 1 6 年 4 月 30 日解密,解密后适用上述授权。

(☐) 2.不保密,适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文 应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文,未经厦门大学保密 委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的,默认为公开学位论文,均适用上述授权。)

声明人(签名):

年 月 日

摘 要

HIV 感染频繁导致 HIV 相关神经认知紊乱 (HIV-Associated Neurocognitive Disease, HAND)。我们已经证明了星形胶质细胞 EAAT-2 (excitatory amino acid transporter 2) 表达低下是导致 HAND 中胞外谷氨酸浓度过高诱导神经元凋亡的关键因素, 然而其分子机制尚未阐明。在本实验中, 我们使用双重免疫组织化学染色发现: 在 SIV 感染恒河猴大脑皮质 EAAT-2 减少的部位出现星形胶质细胞和神经元凋亡, 并且, 在 EAAT-2 减少部位检测到 SIV-1 Tat, 提示 SIV-1 Tat 可能与 EAAT-2 表达低下相关。我们发现, 在 SIV 感染恒河猴大脑皮质 IL-1 β 表达增加。统计学分析显示 IL-1 β 过度表达与 EAAT-2 表达下降相关。我们进一步在体外原代培养 C57 小鼠星形胶质细胞实验中证明: 1) HIV-1 Tat 可以下调 EAAT-2 的表达。2) IL-1 β 可以促进 HIV-1 Tat 下调 EAAT-2。3) IL-1 β 阻断剂 B122 可以阻断上述作用。上述结果说明 IL-1 β 可以促进 HIV-1 Tat 下调 EAAT-2 的表达, 进而导致神经元凋亡, 参与 HAND 的发生和发展。但是, 更具体的调控机制有待在细胞水平进一步进行深入细致地研究。

关键词: HIV 相关神经认知紊乱; Tat; 谷氨酸转运蛋白 2; IL-1 β

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection frequently results in neurological damage, such as a HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Our previous study prompts that decreased excitatory amino acid transporter 2 (EAAT-2) on the astrocytes accompanied with high levels of glutamate in the synaptic cleft is a key factor responsible for neuronal damage in the process of HAND. However, the underlying molecular mechanism remains unclear. In this study, we report the decreased EAAT-2 in the frontal cortex of SIV-infected macaques. Moreover, decreased EAAT-2 correlated with the apoptosis and presence of SIV-1 Tat using double-label immunohistochemical staining. IL-1 β was overexpressed in the frontal cortex of SIV-infected macaques. Statistical analysis showed that IL-1 β was significantly increased, and negatively correlated with EAAT-2 expression. Furthermore, western blot study using primary C57 astrocytes showed that HIV-1 Tat can down-regulate EAAT-2 expression. IL-1 β was associated with decreased levels of EAAT-2 induced by HIV-1 Tat, which could be prevented by B122 (antibodies against IL-1 β). In conclusion, these results indicate that IL-1 β may be involved in HIV-1 Tat-induced decrease EAAT-2 expression, and subsequent neuronal apoptosis. However, the precise mechanism needs to be further explored.

Key Words: HAND; Tat; EAAT-2; IL-1 β

目录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	II
第一章 前言	1
1.研究背景.....	1
2.研究现状.....	2
2.1 HIV 相关神经认知紊乱.....	2
2.2 HIV-1 对中枢神经系统的作用	3
2.3 HIV-1 Tat 与神经系统.....	3
2.4 谷氨酸代谢与 HAND	10
2.5 TNF- α 与 HAND	14
2.6 IL-1 β 与 HAND.....	15
3.本文研究的内容与意义.....	15
第二章 材料与方法.....	18
1.材料.....	18
1.1 动物模型	18
1.2 所需试剂	19
1.3 溶液配制	19
1.4 主要仪器	21
2.实验方法.....	22
2.1 免疫组织化学检测	22
2.2 双重免疫组织化学染色	23
2.3 细胞培养	24
2.4 免疫印迹（Western blot）	25
2.5 结果判定	30
2.6 统计分析	30
第三章 实验结果与分析	31
3.1 SIV 感染恒河猴大脑额叶皮质中 EAAT-2 表达低下	31
3.2 SIV 感染恒河猴大脑额叶皮质中出现神经元和星形胶质细胞的凋亡.....	32

3.3 SIV 感染恒河猴大脑额叶皮质过度表达 IL-1 β 和 TNF- α	35
3.4 EAAT-2 表达减少与 IL-1 β 和 TNF- α 的相关性.....	37
3.5 IL-1 β 参与 HIV-1 Tat 诱导的 EAAT-2 表达下调.....	39
第四章 讨论.....	41
第五章 结论与展望.....	41
参考文献.....	41

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English.....	II
Chapter 1 Introduction	1
Part I Research Background	1
Part II Research Status	2
2.1 HIV-associated neurocognitive disease.....	2
2.2 The effect of HIV-1 on the CNS.....	3
2.3 HIV-1 Tat and CNS	3
2.4 Glutamate metabolism and HAND.....	9
2.5 The role of TNF- α in HAD	14
2.6 The role of IL-1 β in HAD.....	14
Part III Purposes and contents of this project	15
Chapter 2 Materials and Methods	17
Part I Materials.....	17
1.1 Experimental animal models.....	17
1.2 Solution preparation.....	18
1.3 Reagents in need	28
1.4 Experiment equipment	21
Part II Methods.....	22
2.1 Immunohistochemical examination.....	22
2.2 Multiple immunohistochemical staining	23
2.3 Cell culture.....	24
2.4 Western blot	25
2.5 Evaluation of the result.....	27
2.6 Statistical analysis	28
Chapter 3 Results and analysis.....	29
3.1 EAAT-2 is decreased in the frontal Cortex of SIV-infected macaques.....	29
3.2 Astrocytes and neuron apoptosis are observed in SIV-infected animal	32
3.3 Decreased IL-1 β and TNF- α in the frontal Cortex of SIV-infected animal....	35
3.4 IL-1 β and TNF- α correlates with decreased EAAT-2 in SIV-infected animal	34

3.5 IL-1 β correlates with HIV-1 Tat-induced decrease EAAT-2 expression.....	36
Chapter 4 Discussion.....	38
Chapter 5 Conclusion and Prospect.....	41
Reference.....	41

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 前言

1.研究背景

艾滋病免疫缺陷综合症（Acquired Immune Deficiency Syndrome,AIDS）是人免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus,HIV）感染引起的以 T 细胞免疫功能缺陷为主的一种免疫缺陷病。自 1981 年 AIDS 第一次被确认为一类新发现的独立临床病症以来，AIDS 迅速发展成了全球蔓延的流行病^[1]。据联合国艾滋病规划署（The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS,UNAIDS）和世界卫生组织（World Health Organization,WHO）统计报告，2010 年世界生存的艾滋病毒携带者和艾滋病患者总数为 3400 万，全年死亡人数为 180 万，新感染者为 270 万。

生活在不发达国家艾滋病感染者及患者占到全球艾滋病感染者及患者的 95% 以上。非洲是世界 HIV 感染者的重灾区，撒哈拉以南的非洲 HIV 感染者占世界 HIV 感染者的 2/3 以上，而且，该地区在世界艾滋病的死亡病例中占到 3/4。而在亚洲，HIV 感染最严重的区域是印度，随后是中国。在我国艾滋病十分流行，我国 31 个省市自治区中都检测到 HIV 感染。据 UNAIDS 统计报告估算，到 2011 年底为止，中国成人和儿童 HIV 感染者人数估计为 78 万，其中包括 15.4 万艾滋病患者，2.8 万全年艾滋病死亡病例和 4.8 万新发感染者。目前，我国艾滋病发病和流行呈现复杂化、多元化的趋势。

HIV 本身并不会引起机体的任何病变，但是它可以破坏机体的免疫系统，进而产生一系列的艾滋病并发症，HIV 相关神经认知紊乱（HIV-Associated Neurocognitive Disease,HAND）就是其中的一种。HAND 根据神经损害的严重程度可以分为三种：无症状的神经认知受损（Asymptomatic Neurocognitive Impairment,ANI）、临床症状轻微的 HIV 相关神经认知轻度紊乱（Mild Neurocognitive disorder,MND）以及严重的 HIV-1 相关痴呆综合征（HIV-Associated Dementia,HAD）。目前认为，HAND 主要是 HIV 间接引起的有巨噬细胞和小神经胶质细胞参与的中枢神经退行性病变，是 HIV 感染后诱发的最严重的神经系统并发症。根据流行病学结果表明，出现神经系统的异常症状的 AIDS 病例约 90%，且艾滋病患者晚期约 30%-60% 发展成 HAD^[2]。HAND 是艾滋病患者死亡的一个重要原

因，HAND患者与非HAND患者相比，在6个月内的死亡率急剧升高，但其具体机制目前尚不清楚。

联合国艾滋病规划署的统计报告显示，截止到 2012 底，全世界新增 230 万名艾滋病病毒感染者，与 2001 年相比减少了 33%。这主要归功于抗反转录疗法（anti-retroviral therapy, ART）的进一步扩大应用。ART 可以有效降低病毒载量、延长患者的寿命，但是，据许多研究小组报道，使用 ART 疗法后，HAND 反而逐年增加^[3,4]。一方面是因为 ART 药物难以穿越 BBB 清除 CNS 中的 HIV 以及频繁突变的病毒株产生抗药性，另外一方面可能与 ART 药物带来的细胞持续毒性压力、免疫反应以及组织完整性破坏等毒副作用密切相关^[5]。总之，作为一种由 HIV 感染导致的长期疾病状态，HAND 严重影响患者的生活质量，甚至危及患者生命。因此，深入研究 HAND 的发病机制，寻找 HAND 的治疗靶点，具有重要的现实意义。

2.研究现状

2.1 HIV 相关神经认知紊乱

HAND 在 1986 年首次由 Navia 报道，以前称艾滋病脑病、HIV-1 脑炎及多核巨细胞脑炎，常出现在 HIV 感染的晚期。严重的 HAND，即 HAD 临床上表现为进行性认知、运动和行为异常^[6]。在开始发病，通常表现为记忆力下降、注意力不集中、智力减退、表情冷漠和行为异常，并伴有运动异常^[7]。这种疾病病情逐渐发展，晚期患者发展为全面性痴呆，表现为行为异常、记忆力丧失和明显的精神运动障碍，同时也表现为重度虚弱、冷漠和癫痫，并且最终进入植物人状态^[8,9]。1988 年 Price 等提出 HAND 分为 5 个临床期：0 期（正常）、0.5 期（亚临床期）、1 期（轻微）、2 期（中等）、3 期（严重）和 4 期（终末期）^[10]。

HAND 的主要病理表现为：外周单核细胞浸润，中央灰质和深白质中小胶质细胞结节形成，多核巨细胞出现，其中多核巨细胞的出现提示 HIV-1 活化的小胶质细胞与巨噬细胞融合；星型胶质细胞与小胶质细胞活化增生，产生大量的神经毒素；海马及基底神经节萎缩、突触连接蛋白缺损；髓鞘变白、轴突周围的髓鞘缺失；突触及树突的简化，神经元损失，星形胶质细胞和神经细胞死亡，大脑皮质萎缩^[11,12]。HAND 的临床症状除了与中枢神经系统的病毒感染有相关性，更与小胶质细胞

增生，神经元的损伤与减少有密切关联^[12]。

综上所述，HAND 的主要病理表现可以归纳为两大类：其一是 HIV 感染后所导致的炎症反应，其二是艾滋病晚期大脑皮质以神经元损伤为主要病理改变的脑病（神经元凋亡为其主要病理特征之一）。机体神经易感性、HIV-1 病毒的致病性和机体免疫抑制的水平影响 HAND 的发病率。研究表明，HAND 神经损害程度与大脑中的 HIV-1 的病毒载量并不完全相关^[13]，而是与感染细胞（如巨噬细胞和神经胶质细胞）活化增生以及其过度释放的可溶性毒素因子相关^[14]。有观点认为，HAND 中神经损害是通过一种间接的机制，HIV-1 只能先感染大脑的神经胶质细胞和巨噬细胞，随后感染细胞释放病毒蛋白和神经毒素进而引起神经细胞损伤^[15]。然而，HAND 发病的具体分子机制目前尚不清楚。

2.2 HIV-1 对中枢神经系统的作用

HIV-1 感染宿主细胞需要以 CD4 分子为直接受体和以趋化因子受体为协同受体（CCR5 和 CXCR4）。因此，HIV-1 感染的靶细胞主要是表达这两种受体的巨噬细胞和 CD4+T 淋巴细胞。在 CNS 中，HIV 主要感染小胶质细胞和巨噬细胞，也有报道发现 HIV 感染星形胶质细胞，但一般不会直接感染神经元^[12, 16]。原因可能是神经细胞不表达 HIV 感染所必需的 CD4 分子。

目前，HIV 进入中枢神经系统的机制仍不清楚。据报道，一部分 HIV-1 是通过跨内皮细胞的方式直接进入 CNS^[16]。但病毒主要是通过感染细胞进入中枢神经系统。不少学者认为，脑部感染细胞为滞留在脑内的外周血巨噬细胞。但也有学者认为，外周血中的巨噬细胞和脑内胶质细胞也可能感染 HIV。而且，病毒载量与血中这类细胞的数目增加相关。但是，动物实验结果表明，在 CNS 持续循环的一些活化 T 细胞的作用也值得关注^[17]。

在 CNS 中，HIV-1 主要感染大脑中的小胶质细胞和巨噬细胞，一般不会直接感染神经元，但是却出现了神经元的损伤。目前，这类神经元损伤的机制尚不清楚。最近的研究报道指出 HIV-1 调控蛋白 Tat 可能发挥了重要的作用。

2.3 HIV-1 Tat 与神经系统

2.3.1 HIV-1 Tat 的结构

HIV-1 Tat 蛋白是 HIV-1 的结构基因 Tat 编码的反式转录激活因子。Tat 蛋白随终止密码子位置不同使 Tat 蛋白变化于 86-130 个氨基酸之间，由两个外显

子编码。Tat 蛋白的结构分为 6 个功能区：N 末端激活区（第1~21 个氨基酸）、半胱氨酸富集区（第22~37 个半胱氨酸）、核心区（第38~48 个氨基酸）、碱性氨基酸富集区（第49~59 个氨基酸）、谷氨酰胺富集区（第60~72 个氨基酸）和 C 末端区（第73~86 /104 氨基酸）。1~48 位氨基酸是HIV-1 Tat 激活长末端重复序列（long terminal repeat,LTR）所必需的最小结构域。49~72 位氨基酸包含 RKKRRQRRR 序列，该序列与 HIV RNA 的反式激活应答元件（trans activation response,TAR）结合，促进全长病毒基因组的转录；该区域含有核定位序列（nuclear localization signal,NLS），有核转位功能；该区与Tat 进入细胞密切相关（图 1-2）^[18]。研究表明，第一外显子编码 Tat 蛋白的前 72 个氨基酸，该肽段是高度折叠具有独立结构的蛋白，具有完整的生物学活性。第二个外显子研究的不多，但有文章报道 Tat 通过第二个外显子编码的区域与 $\alpha 5\beta 1$ 或 $\alpha v\beta 3$ 受体结合。

2.3.2 HIV-1 Tat 的基本功能

转录是HIV-1病毒复制过程中的一个关键步骤，HIV-1 Tat在转录的起始和延长阶段对HIV的转录进行调控。在大多数细胞系中HIV-1 Tat发挥其反转录激活作用需要完整的TAR序列，但是，有文献报道在原代神经胶质细胞实验中，HIV-1 即使缺乏TAR序列，HIV-1 Tat也能激活病毒基因的转录，增加HIV-1复制^[19-21]。基因实验表明，Tat LTR需要上游功能增强序列（functional upstream enhancer sequences）：kappa B和GC富集区域（GC-rich regions）^[22]。

Tat可以促进 RNA聚合酶 II 的持续合成，从而保证病毒转录的有效延长^[20]。最近一个新的延长因子（后面被命名为cdk9）被发现，它由两个复合物组成：PAF1复合物和TATcom1复合物，后者包括 p-TEFb、MLL-融合伴侣因子。cdk9 与 Cyclin T 结合发挥作用^[19,23,24]。定位到核的Tat可以诱导TAK/p-TEFb复合物与 TAR RNA的结合。Tat-TAK/p-TEFb复合物不能与突变的环状 TAR RNA结合，这提示Tat与TAK/p-TEFb 复合物的结合影响Tat与RNA连接的特异性^[19]。当 Tat/p-TEFB 复合物结合到 TAR RNA上，cdk9 调节 RNA聚合酶 II 保证病毒复制得以高效进行^[25]。Tat和cyclin T1的相互作用需要锌和261位的半胱氨酸残基，缺少这个氨基酸残基将会减弱 Tat/p-TEFB 复合物和 TAR RNA 的结合^[25]。Tat在Lys28和Lys50的乙酰化对Tat的功能十分重要^[26]。Lys28通过P/CAF乙酰化促进 Tat和cdk9/p-TEFb的结合，Lys50通过p300乙酰化促进Tat与TAR RNA分离，这发

生在转录早期延长阶段。

2.3.3 HIV-1 Tat 与血脑屏障内皮细胞

HIV-1 在初次感染后可以迅速浸润大脑（图 1-1）。进入大脑，首先需要穿越血脑屏障。血脑屏障由脑的连续毛细血管内皮及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞脚板围成的神经胶质膜构成。其中，内皮是血脑屏障的主要结构^[31]。血脑屏障的选择性通透对于大脑的稳态维持十分重要，它选择性阻碍病毒和细菌等致病原以及亲水大分子的渗透，但允许其他的小分子或疏水性分子，比如 O_2 和 CO_2 的渗透^[27]。

目前有几个理论解释了为什么HIV可以进入中枢神经系统。广受认可的特洛伊木马理论认为，来自血液的感染的免疫细胞可以穿越血脑屏障在大脑累积。内皮细胞不能被HIV感染^[5]，因此HIV对血管内皮的毒害作用可能是通过其他物质介导的，比如说HIV-1反转录激活因子Tat蛋白。而且，cART治疗几乎不能影响中枢神经系统感染细胞Tat的分泌率^[28,29]。Tat可以影响对维持内皮细胞紧密连接功能发挥重要作用的蛋白的表达水平，如：claudins、occludins 和 junction adhesion molecules（JAMs），进而导致血脑屏障通透性的增加^[29-31]。近期文献报道发现，Tat可以通过matrix metalloproteinase 9（MMP-9）抑制occludins的表达和剪切，从而增加血脑屏障的通透性^[32]。有趣的是，Tat也可以通过受体不依赖途径渗透双脂质层，这一特性与它特有的转导域密切相关。这种渗透途径对于横穿内皮细胞十分重要^[18,33,34]。Cooper和他的同事发现，Tat的CAYGRKKRRQRRR序列可以诱导大分子的通透^[34]。这些结果都是在人的星形胶质细胞和毛线血管内皮细胞中得到的。Nath和他的同事在体内也证明了Tat可以直接穿透血脑屏障^[30]。他们用放射性元素标记的Tat（1-72）对小鼠进行脑室内注射。他们发现，海马、枕叶皮质和下丘脑对Tat有高渗透性，这一结果与Tat转基因小鼠以及HAD病人的尸检标本结果一致^[35,36]。

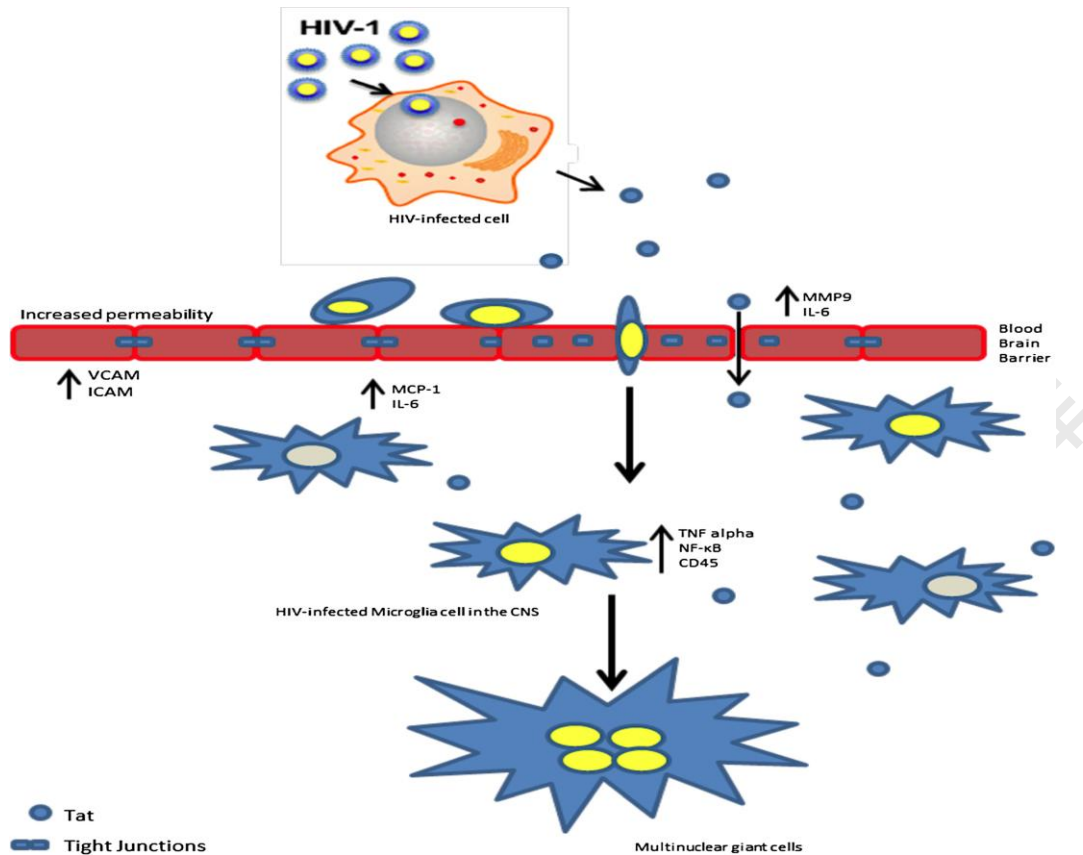


图1-1: Tat 通过血脑屏障进入大脑^[37]

Figure1-1: Tat enters the brain through the BBB^[37]

2.3.4 HIV-1 Tat 与小胶质细胞

在中枢神经系统中，HIV-1 的高效复制除了需要血脑屏障还需要两种细胞的支持：小胶质细胞和星形胶质细胞。小胶质细胞是中枢神经系统的一种免疫细胞，它与巨噬细胞还有其他的造血细胞共享相同的起源^[38, 39]。研究表明，小胶质细胞在感染、面部神经轴索纤维外科手术 (facial nerve axotomy)、阿尔兹海默症 (AD)、帕金森 (PD)、艾滋病综合征 (HAD)、肌萎缩性侧束硬化症 (ALS) 和中风中发挥重要作用^[40-42]。小胶质细胞的活化和多核巨细胞结节形成是 HAD 早期生理指标之一^[43]。这将导致小胶质细胞免疫作用、吞噬作用和早期炎症信号通路功能的紊乱，比如导致 TNF- α 和 IL-1 β 的释放^[44, 45]。

Tat在HAD中可以产生细胞毒性，并通过活化小胶质细胞、巨噬细胞，促进其释放神经毒性物质。研究表明，于脑室内注射Tat可以诱导小胶质细胞活化，

从而促进血管周的巨噬细胞进入CNS^[46]。Tat还能刺激小胶质细胞释放许多神经毒性物质和促炎性细胞因子（如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等）^[47]，使巨噬细胞及星形胶质细胞置于一个富含多种趋化因子（如MCP）及细胞因子（如促炎性细胞因子）的环境中，进而减弱胶质细胞对神经元的保护功能^[48]。Tat C蛋白可以miR-32依赖的方式调节Tumor Necrosis Factor-receptor Associated Factor 3 (TRAF3) 的表达，进而影响下游IRF3和IRF7的表达^[49]。而且，在Tat处理的细胞和Tat转基因小鼠实验中发现，non-muscular myosin light chain kinase（nmMYLK）对于小胶质细胞的迁移功能十分重要^[50]。

2.3.5 HIV-1 Tat 与星形胶质细胞

星形胶质细胞和神经元起源于相同的神经外胚层^[51]。它直接和神经元接触，并且在维持神经元稳态中发挥重要作用。而且，星形胶质细胞通过信号调节和机械支持在血脑屏障的形成中发挥重要作用^[52]。HIV-1 的高效复制需要星形胶质细胞的支持，但是目前的抗逆转录治疗药物几乎都不能进入星形胶质细胞^[52]。研究表明，HIV-1 Tat 可以上调星形胶质的多个基因，比如通过上调 (PDGF)-B 上调 MCP-1 的表达^[53,54]。Tat 通过 EGR-1 启动子上特异的血清反应序列激活它的表达，这将随后引起星形胶质细胞功能紊乱以及神经毒性反应^[55]。研究指出，Tat 通过 NFAT/AP-1 依赖的途径促进星形胶质细胞中 COX-2 和 PGE2 的合成^[56, 57]。有趣的是，Tat 可以影响 wnt/ β -catenin 信号级联反应，这将干扰机体本身的 HIV-1 转录抑制功能的发挥。而且，Tat B 蛋白和 Tat C 蛋白对 wnt/ β -catenin 信号通路的影响有很大的差异^[58,59]。

和小胶质细胞一样，HIV-1 Tat 与星形胶质细胞中 NF- κ B 水平的增加密切相关。NF- κ B 的增加可以促进多种粘附因子的表达，比如 VCAM-1 和 ICAM-1^[60,61]。Tat 处理后导致 TLR2 表达减少和 TLR9 表达增加，进而促进 NO 的产生^[62]。NADPH 氧化酶与 HIV-1 Tat 诱导产生 ROS 以及粘附因子的增加密切相关。粘附因子的增加将会促进单核细胞粘附到星形胶质细胞上。这些结果表明，Tat 可以扰乱中枢神经系统的早期免疫反应，这可能加剧 HAD 的疾病进程。

研究表明，Tat 通过与 p53 蛋白的相互作用导致细胞周期紊乱^[63]。细胞外的 Tat 可以被神经元和星形胶质细胞快速的内化，这将抑制 p53 蛋白的泛素化，进而导致 p53 蛋白的累积。有文献报道，在非 HAND 的艾滋病患者的小胶质细胞和星形胶质细胞的细胞核中检测到 p53，但在 HAND 中，只有神经元才能检测到

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库